

## PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION

**Publication number:** JP2001081047

**Publication date:** 2001-03-27

**Inventor:** YAGITA KYOKUHO

**Applicant:** YAGITA KYOKUHO

**Classification:**

- international: **A61K45/00; A61K45/00;** (IPC1-7): A61K45/00;  
A61K35/84

- european:

**Application number:** JP20000240670 20000809

**Priority number(s):** JP20000240670 20000809

*Report a data error here*

### Abstract of **JP2001081047**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject preparation expected to have anticancer effects, having extremely high practicality, and useful for the therapy of progressive cancer and last stage cancer, and the improvement of quality of life by including a specific cytokine inducer. **SOLUTION:** This preparation contains an interleukin 12 inducer. The inducer is preferably (A) a component derived from a mycelium of a mushroom. The inducer preferably contains further (B) the mycelium component of the mushroom, and (C) a microbial cell component of hemolytic streptococcus. The component A is a physiologically active substance obtained by treating the mycelium of the mushroom with an enzyme, and preferably contains a  $\beta$  3-(1 $\rightarrow$ 3)D-glucan, a  $\beta$  -(1 $\rightarrow$ 6)D-glucan, a heteroglycan, a peptidoglycan, a proteoglycan, a lectin, an indigestive polysaccharide or the like. The daily dose of the preparation as an anticancer agent is usually 100-20,000 mg, especially 1,000-10,000 mg per adult as the amount of the orally administered active ingredient.

.....  
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2001-81047  
(P2001-81047A)

(43)公開日 平成13年3月27日(2001.3.27)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
35/84		35/84	A
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願2000-240670(P2000-240670)  
(62)分割の表示 特願平8-315498の分割  
(22)出願日 平成8年11月11日(1996.11.11)

(71)出願人 593088108  
八木田 旭邦  
東京都三鷹市大沢1-1-21  
(72)発明者 八木田 旭邦  
東京都三鷹市大沢1丁目1番21号  
(74)代理人 100088904  
弁理士 庄司 隆

(54)【発明の名称】 経口摂取用製剤

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 インターロイキン12(IL-12)を、腫瘍細胞を有する生体内に誘導せしめるために、経口摂取製剤を提供する。

【解決手段】 インターロイキン12誘導物質として、キノコ菌糸体由来成分を経口で投与することを特徴とする抗腫瘍効果が期待しうる経口摂取用製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 インターロイキン12誘導物質を経口で投与することを特徴とする抗腫瘍効果が期待しうる経口摂取用製剤。

【請求項2】 インターロイキン12誘導物質が、キノコ菌糸体由来成分である請求項1に記載の経口摂取用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インターロイキン12を生体内に誘導することができる物質を経口投与することを特徴とする経口摂取用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】インターロイキン12 (IL-12) は、初め、NK細胞の活性化作用を有するサイトカインの一つとして発見されたものであるが、その後の研究により、腫瘍細胞に対して特異的な細胞障害活性を有するT細胞(キラーT細胞)の増殖作用および活性化作用を有することが判明し、更には、キラーT細胞の活性化を促す作用を有するインターフェロン $\gamma$  (IFN $\gamma$ )の産生増強作用を有することが認められるに至り、ヒト癌患者の治療に有用な物質として注目されている。

【0003】IL-12については、最近米国において、遺伝子操作により大量に生産されることに成功した「レコンビナントIL-12 (rIL-12)」。

その後、IL-12を癌細胞に直接投与する目的で、このIL-12産生遺伝子を癌細胞に遺伝子導入手法により直接導入する方法も試行されている。

【0004】しかしながら、このような方法に用いられるrIL-12は、感受性が低いために、例えば、ヒト癌治療にあつては大量に投与しなければならないが、そのような大量投与は、発熱、食欲不振などを始めとする様々な副作用を伴うことが知られている。この方法には、このように副作用が甚大であるほか、遺伝子操作が煩雑であるため多大の労力を要する点、経済性に欠ける点などの問題点が指摘されている。

【0005】IL-12を活用して腫瘍の増殖喪失または消失を図るためには、IL-12を外部から投与する方法のほか、生体内に自己のIL-12を誘導せしめる方法がある。このような自己IL-12は、異常な免疫反応が生じるおそれもなく、rIL-12が有する本質的な欠点を解決するとともに、感受性の高いものであるので、腫瘍の増殖喪失または消失に対して多大の効果が期待されるものであった。しかしながら、自己IL-12を生体内に誘導せしめる作用を有する有効物質は、これまで発見できていないのが現状であった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】上記のような現状に鑑み、本発明は、IL-12を、腫瘍細胞を有する生体内に誘導せしめる方法およびそのような誘導作用を有する

物質を提供し、更には、経口で投与することを特徴とする抗腫瘍効果が期待しうる経口摂取用製剤を提供することを目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、

1. インターロイキン12誘導物質を経口で投与することを特徴とする抗腫瘍効果が期待しうる経口摂取用製剤、

2. インターロイキン12誘導物質が、キノコ菌糸体由来成分である前項1に記載の経口摂取用製剤、  
からなる。以下に本発明を詳述する。

【0008】

【発明の実施の態様】本発明は、本件発明者である医学博士八木田旭邦が、株式会社アミノアップ化学(本社札幌市)が発売する植物性多糖類加工食品であるAHCC(商品名)にインターロイキン12 (IL-12) 誘導能を見出し、このようなIL-12誘導物質を経口で抗腫瘍効果が期待しうる患者に摂取させることにより、従前のIL-12自体の投与でみられた副作用が全くおこらず驚くべき抗腫瘍効果が得られることを見出したことに基づく。

【0009】つまり、IL-12を直接生体に投与するのではなく、IL-12誘導能を有する物質を注射によらず経口で継続的に摂取させることにより、驚くべき抗腫瘍効果を得られることを見出し本発明を完成したのである。

【0010】本発明において使用したAHCC(商品名)は、当初活性化ヘミセルロース(Active Hemi Cellulose Compoundと呼ばれ、その実体はキノコの菌糸を酵素処理した生理活性物質として既に公知・既販の物質(組成物)であり、 $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)D-グルカン、 $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)D-グルカンのほか、 $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)D-グルカンなどのヘテログルカン、ペプチドグルカン、プロテオグルカン、レクチン、核酸、不消化性多糖などを含有するものである。しかしながら、AHCC(商品名)にIL-12誘導作用があることは全く知られておらず、本発明者によって初めて見いだされたものである。

【0011】本発明においてIL-12誘導物質は、上記AHCCのみで構成してもよいが、更にAHCCに加えて、キノコ菌糸体成分を含有せしめることが好ましい。このようなキノコ菌糸体成分としては特に限定されず、例えば、公知の抗癌剤として使用されているサルノコシカケ(カワラタケ)の菌糸体成分であるPSK、スエヒロタケの菌糸体成分であるSPG、シイタケの子実体成分であるレンチナンなどを挙げることができる。更に、例えば、アガリクス(ヒメマツタケ)、霊芝(マンネンタケ)、ニンギョータケ、カワリハラタケ(ヒメマツタケ)、ニオウシメジ、カベノアナタケ、マイタケ、ヤマブシタケ、ヒラタケ、マンネンタケ、ムキタケ、コ

ブタケ、カイガラタケ、マツタケ、ベッコウタケ、ナメタケ（エノキダケ）などのキノコ類菌糸体成分を挙げることができる。

【0012】本発明においてIL-12誘導物質は、上記AHCCおよびキノコ菌糸体成分のみで構成してもよいが、更にこれらに加えて、溶連菌の菌体成分を含有せしめることが好ましい。このような溶連菌の菌体成分としては特に限定されず、例えば、OK-432などの公知の抗癌剤などを挙げることができる。これらは、生物学的活性化物質〔Biorological response modifier (BRM)〕として、既に既知の物質である。

【0013】現代医学における既知の医療である手術、抗癌剤投与、放射線治療、ホルモン療法などは、進行癌や末期癌における腫瘍縮小および消失には抵抗を示すことが明らかになっているが、本発明において用いるIL-12誘導物質は、こうした進行癌や末期癌における腫瘍縮小および消失に有効である。この事実は、本発明者が初めて見いだしたものである。このことが本発明の第一の特有の効果である。

【0014】上記IL-12誘導物質の投与には、全く副作用が認められない。従来の遺伝子操作で生産されるrt-IL-12は感受性が低いために大量投与をしなければならぬため、多大の副作用を併発して、患者に甚大な被害を及ぼすことが多かった。しかしながら、本発明において用いるIL-12誘導物質は、生体内に備わっているIL-12産生能力を活性化することをその本質的作用機序とするため、外部からの副作用発生物質を投与するものではなく、全く副作用の心配がないものである。この事実は、本発明者が初めて見いだしたものである。このことが、本発明の第二の特有の効果である。

【0015】本発明の経口摂取用製剤は、上記したIL-12誘導物質を主成分として含有してなるものである。本発明の経口摂取用製剤は、例えば、抗癌剤として使用することができるが、これに限定されるものではない。

【0016】本発明の経口摂取用製剤をヒトまたは動物に投与する場合の形態としては特に限定されず、例えば、担体に担持させて種々の医薬品などに用いられる剤型として、適宜適用することができる。このような担体としては、固形、半固形、または液状の希釈剤、充填剤、およびその他の処方用の助剤一種以上が、例えば、0.1%~99.5%、好ましくは0.5~90%の割合で用いられる。

【0017】本発明の経口摂取用製剤は、経口的に投与する。製剤化は、周知慣用の技術手段を用いてこれらの経口投与方法に適した製剤型を調製すればよい。

【0018】例えば、抗癌剤としての投与量は、患者の年齢、体重、投与経路、疾病の種類や程度などを考慮し

た上で設定することが望ましいが、ヒトへの投与の場合、通常は、成人に対して有効成分量として、経口的に100~20000mg/日、好ましくは1000~10000mg/日で投与するのが一般的である。

【0019】経口投与は、固形または液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、または懸濁剤などの剤型によって行うことができる。

【0020】末剤は、活性物質を適当な細かさにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物、その他賦形剤と混合することにより製造される。必要に応じ矯味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料などを混じてもよい。

【0021】カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状にした末剤や散剤、または錠剤を顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。また、充填前に滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールなどを任意に混合しておいてもよい。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムなどを添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

【0022】また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。

【0023】顆粒剤は、粉末状にした活性物質と上述の賦形剤や崩壊剤を混合したものに、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど）、および、湿潤剤（例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液または高分子物質溶液など）を加えて練合し、ついで篩を強制通過させて調製することができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることもできる。あらかじめ溶解遅延化剤（例えば、パラフィン、ワックス、硬化ヒマシ油など）、再吸収剤（例えば、四級塩など）または吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど）などを混合しておいてもよい。

【0024】錠剤は、このようにして作られる顆粒剤に、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タル

ク、ミネラルオイルその他を添加し打錠することにより調製することができる。こうして製造した素錠に更にフィルムコーティングや糖衣を施してもよい。

【0025】本発明において用いるインターロイキン12誘導物質は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合した後直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明または半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、およびワックスよりなる磨上被覆なども用いることができる。

【0026】他の経口投与剤型、例えばシロップ剤、エリキシル剤および懸濁剤などもまたその一定量が薬物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップ剤は、活性物質を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシル剤は非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、活性物質を非毒性担体中に分散させることにより処方される。懸濁化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、矯味剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）、その他もまた任意に添加することができる。

【0027】必要に応じて、経口投与のための用量単位処方はいくつかカプセル化してもよい。この処方または被覆を施したり、高分子・ワックスなどの中に活性物質を埋めこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

【0028】本発明に係るAHCC、キノコ菌糸体成分、溶連菌の菌体成分は、IL-12誘導作用を有することから、これらを経口摂取することにより生体内でのIL-12を誘導することからなる経口摂取製剤も、本発明の範囲に含まれるものである。更に、本発明に係るAHCC、キノコ菌糸体成分、溶連菌の菌体成分は、IL-12誘導作用を有することから、これらを、そのIL-12を誘導する投与量だけ、単独投与または併用投与することにより、腫瘍を治療する方法も、また本発明の範囲に含まれるものである。

【0029】

【実施例】以下に本発明の実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。なお、本発明において、IL-12誘導量の測定（J. Exp. Med. 176, 1387-1398, 1992, J. Exp. Med. 179,

1361-1366, 1994）は、R&D社製のQuantikine IL-12 イムノアッセイ キットを使用して、その仕様書に従って行った。

【0030】（実施例1）

AHCCの単独投与例1

食道癌を罹患するヒト（72歳、男性）は、頸部リンパ節、腹腔内リンパ節に浸潤した症状を有しており、手術不可能状態、放射線治療にも反応せず、水以外の経口摂取が不可能であった。このものに、AHCCを3.0g/日の用量で経口投与を連日行ったところ、1カ月経過後、3分粥、5分粥を摂取することが可能となった。血清中のSCC腫瘍マーカーを測定したところ、投与前には23ng/mL（正常値は、2.0ng/mLである）であったものが、投与1カ月後には、1.3ng/mLとなり、投与を継続したところ、3カ月後には全粥の摂取が可能となり、食道透視とCTにより腫瘍が完全に消失していることを確認できた。AHCC投与3カ月後には、NK活性は68%（正常値は、40%以下）と高く、IL-12の値も、78pg/mL（初期値は、7.2pg/mL以下）と高値であった。これらの結果を、表1にまとめた。表1中、CD4は、ヘルパーT細胞、CD8は、キラーT細胞を表す。CD4/CD8の値は、キラーT細胞の増加の度合いを表し、1以下であれば、キラーT細胞が増加していることを表す。正常値は、1.0~1.5である。実施例1におけるCD4/CD8の値は0.75であり、細胞障害性キラーT細胞の増加が認められた。

【0031】（実施例2）

AHCCの単独投与例2

睾丸腫瘍を罹患するヒト（36歳、男性）は、原発の右睾丸腫瘍は手術により切除された。その後、腹膜リンパ節に小児頭大の転移を生じていた。このものに、AHCCを3.0g/日の用量で経口投与を連日投与したところ、1カ月後には、腫瘍の大きさは約半分となり、3カ月継続投与後には、腫瘍が完全に消失した。AHCC投与3カ月後には、NK活性は13%と低下していたが、IL-12の値は、120pg/mLと極めて高値であった。従って、AHCCの抗腫瘍作用は、NK活性によるものではないことが推察できた。これらの結果を、表1にまとめた。

【0032】

【表1】

	ヒ ト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
実施例1	72歳、男性	食道癌 手術不能 放射線治療無効 末期癌	68%	78pg/mL	CR 完全縮小	0.75
実施例2	36歳、男性	右睾丸腫瘍 後腹膜リンパ節 小児頭大転移 末期癌	13%	120pg/mL	CR 完全縮小	0.52

## 【0033】(実施例3～6)

AHCC、サメ軟骨の併用投与例

表2に示す癌を罹患しているヒトについて、AHCCを3.0g/日の用量で連日投与すると同時に、サメ軟骨(βシャーク)を20g/日の用量で経口投与により連日投与した。3カ月投与した後、治療判定とNK活性、IL-12値およびCD4/CD8の値を測定した。実施例3および実施例6においては、いずれも50%以上の腫瘍の縮小を認めた。しかし、NK活性はいずれも正

常値であり、NK活性が亢進していないことが判った。実施例3～6のいずれにおいても、IL-12値は、正常範囲をはるかに超えて高い値を示した。従って、腫瘍の縮小には、IL-12が関与していることが推察できた。また、サメ軟骨の併用投与には、NK活性に対する効果およびIL-12の亢進に対する効果はないことが、これまでの免疫学的検討で判っている。

## 【0034】

【表2】

	ヒ ト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
実施例3	72歳、男性	胃癌 進行癌	24%	240pg/mL	CR 完全縮小	0.34
実施例4	57歳、男性	盲腸癌 癌性腹膜炎 末期癌	62%	230pg/mL	CR 完全縮小	0.42
実施例5	69歳、男性	胃癌 肝転移 末期癌	62%	103pg/mL	CR 完全縮小	0.62
実施例6	71歳、女性	肝癌 肺転移 末期癌	68%	78pg/mL	PR 転移消失	0.84

## 【0035】(実施例7および8)

AHCC、PSK、サメ軟骨併用投与例

表3に示す癌を罹患しているヒトに対して、まず、AHCCの3.0～6.0g/日およびサメ軟骨の20g/日を経口投与により連日投与したが、腫瘍の縮小は3カ月目で認められず、またIL-12も高い値を示さなかった。そこで、表3に示す癌を罹患しているヒトに対して、AHCCの3.0～6.0g/日およびサメ軟骨の20g/日に加えて、PSK(三共社製、クレスチン)3.0g/日を投与したところ、IL-12の値が高く

なると同時に、腫瘍も50%以上の縮小効果が得られた。サメ軟骨の併用投与には、NK活性に対する効果およびIL-12の亢進に対する効果がないことが判った。また、PSKは3.0g/日の単独投与では肺癌縮小効果が認められたことは従来にはなく、AHCCとPSKとの併用により始めて現れた効果であることが判った。PSKにも、IL-12産生の亢進作用があることが示唆された。

## 【0036】

【表3】

	ヒ ト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
実施例7	67歳、男性	左肺癌 右肺転移 肝転移 末期癌	32%	240pg/mL	PR 右肺転移 消失	0.43
実施例8	73歳、女性	右肺癌 左肺転移 肝転移 末期癌	29%	340pg/mL	PR 肺転移 消失	0.34

## 【0037】(比較例1および2)

OK-432、PSK、SPG(またはレンチナン)3剤併用投与例

表4に示すように、比較例1では、OK-432(中外製薬社製、ピシバニール)を5KE/Wの皮下投与、PSK(三共社製、クレスチン)3.0g/日を経口投与し、更に、SPG(科研製薬社製、ソニフィラン)バイアル/Wを筋注投与して多剤免疫療法の効果をみた。比較例2では、SPGの代わりにレンチナン(山之内製薬

社製、レンチナン)を400mg/W静注投与したこと以外は比較例1と同様に投与して多剤免疫療法効果をみた。いずれも、劇的な腫瘍縮小が認められた。また、IL-12の値を測定したところ、いずれも高値であった。多剤免疫療法における抗腫瘍作用は、IL-12産生の亢進によるものであることが示唆された。

## 【0038】

【表4】

	ヒ ト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
比較例1	23歳、男性	胃癌 癌性腹膜炎 末期癌	32%	240 pg/mL	CR 完全緩解	0.72
比較例2	72歳、男性	肝癌 癌性腹膜炎 末期癌	40%	260 pg/mL	PR 肝癌 3/4 消失	0.32

【0039】進行癌、末期癌のヒトに対してBRM製剤を投与してIL-12を誘導することにより腫瘍の縮小や消失を認めた例はこれまでに報告がなく、本発明者が初めて見いだしたものである。このような現象はNK活性のみに起因するものではなく、むしろIL-12の誘導とキラーT細胞の増強によるものであることが明らかとなった。また、IL-12の誘導によって抗腫瘍効果を得るとき、新生血管阻害作用を有するサメ軟骨をさらに併用すればより効果的に抗腫瘍効果が得られることが判った。更に、AHCCによる抗腫瘍作用の増強には、PSKの追加投与も効果的であることが判った。特に、肺癌、肝癌、胃癌、大腸癌、膵癌、腎癌などの症例においては、その傾向が顕著であった。

【0040】IL-12の誘導には、IL-12以外の他のBRM製剤の併用投与、OK-432、PSKおよびSPG（またはレンチナン）の3剤併用投与でも可能であることも判った。

#### 【0041】

【発明の効果】進行癌、末期癌の治療には、現状では、手術、抗癌剤投与、放射線治療、ホルモン療法などの現代医療を駆使しても、ほとんど効果が薄いことが判っており、本発明のIL-12誘導物質を主成分とする経口摂取用製剤の投与は、これら進行癌もしくは末期癌の、治療またはQOL（Quality of Life；生活の質）の改善に有効であり、極めて実用性の高いものである。